Faculté de Médecine d'Alger
Département de Pharmacologie
Laboratoire de Pharmacologie

3ième année pharmacie

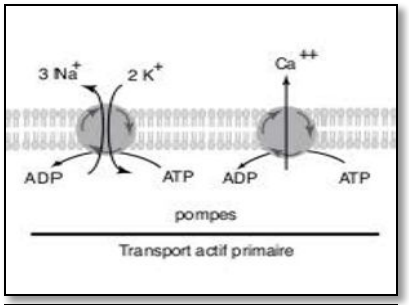
Pharmacologie des médicaments interférant avec les canaux sodiques

Dr Nekhoul.K

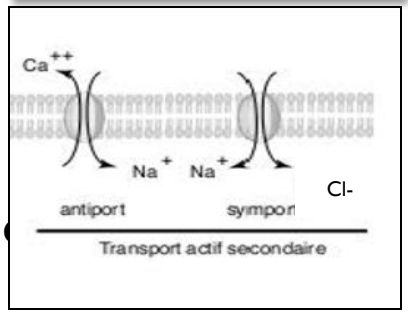
Année universitaire 2022-2023

Rappel :Les protéines cibles assurant le passage d'un ion/ métabolite:

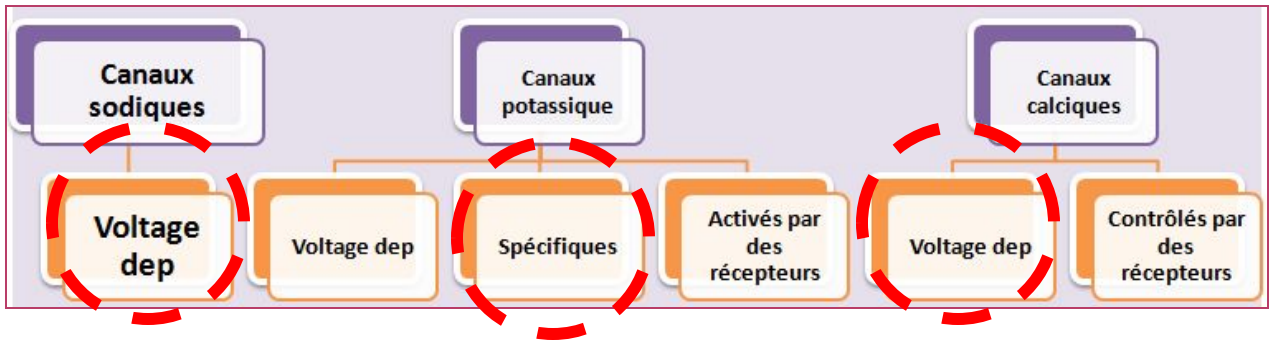
- **Les canaux ioniques**
  - **Canaux sodiques**
  - **Canaux potassiques**
  - **Canaux calciques**
- **Les pompes ioniques**
  - **Système dépendant de l'hydrolyse**
  - **Système dépendant d'un mouvem**
- **Les transporteurs ioniques**

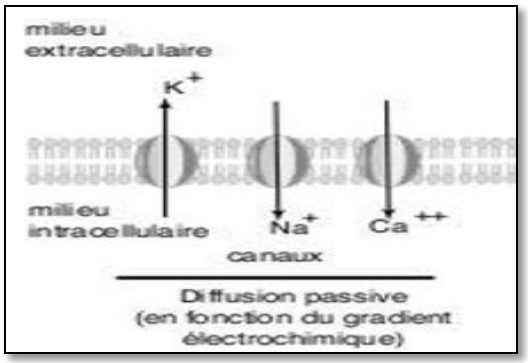


Digitaliques



Diurétiques





I- Nature, fonctions, et état physiologique et des canaux sodiques voltage dépendant

1/ nature et fonctions

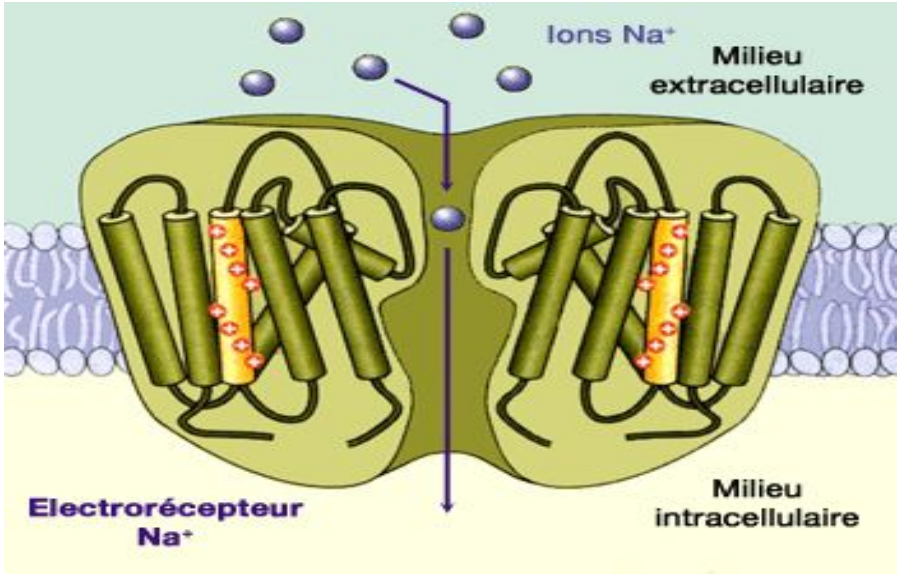
Protéine multimérique (**s/u α et β)** présente au sein de la membrane plasmatique des cellules excitables .

Elle permet l'influx du Na+ dans la cellule à l'origine du potentiel d'action

Ces canaux participent à l'initiation et la propagation du potentiel d'action

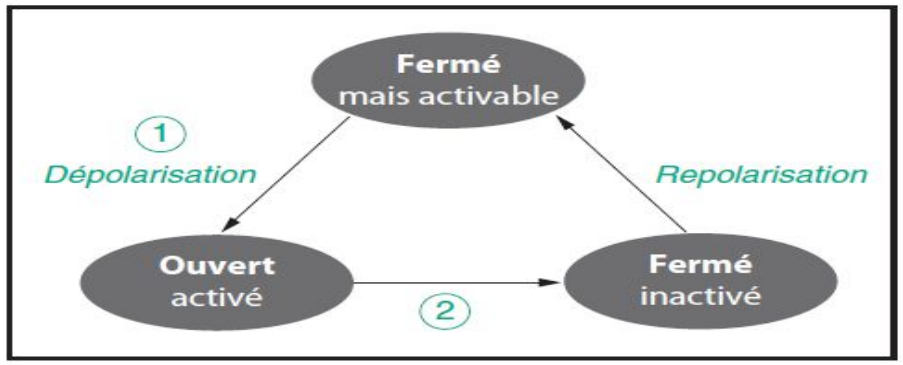
→*Neurones (influx nerveux).*

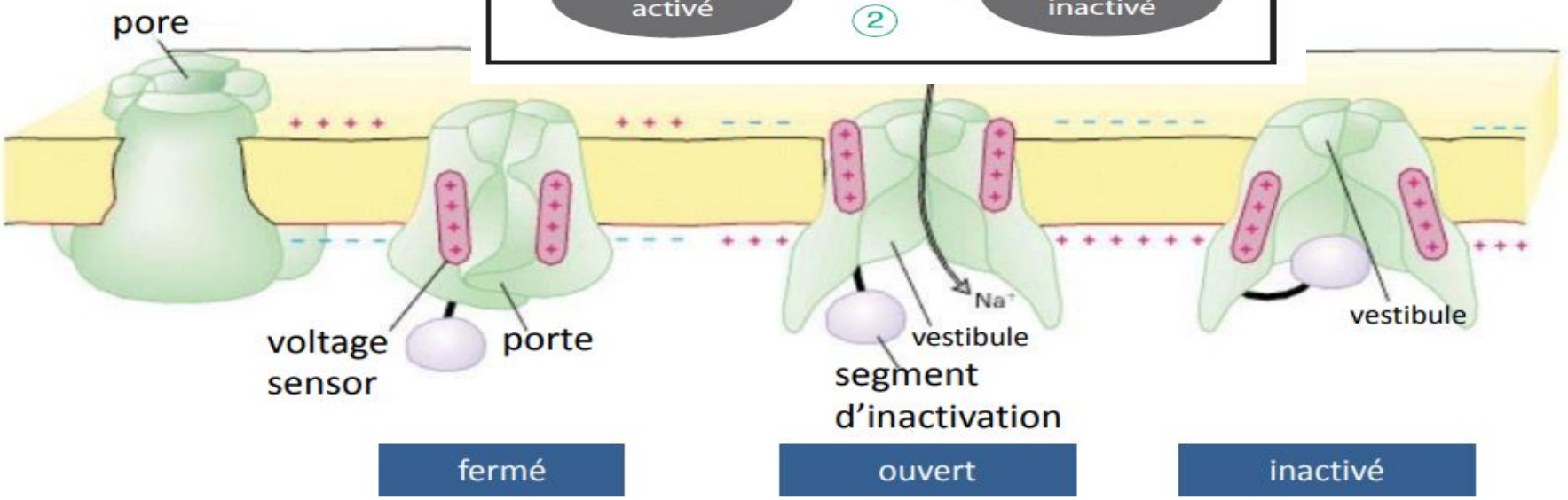
→*Cellules musculaires: squelettiques et cardiaques (excitation -contraction)*



I- Nature, état physiologique et fonction des canaux sodiques voltage dépendant

2/ Etats physiologiques:





à l'état de repos imperméable aux ions mais peut être activé immédiatement.

perméable aux ions

imperméable aux ions et ne peut pas être activé immédiatement (période réfractaire).

II- physiologie du potentiel d'action

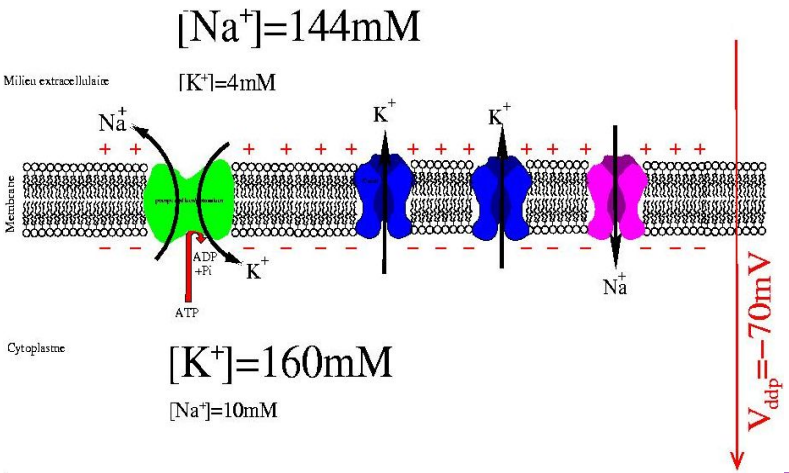
I/ potentiel de membrane

Différence de potentiel électrique (ddp) entre les milieux intracellulaire et extracellulaire.

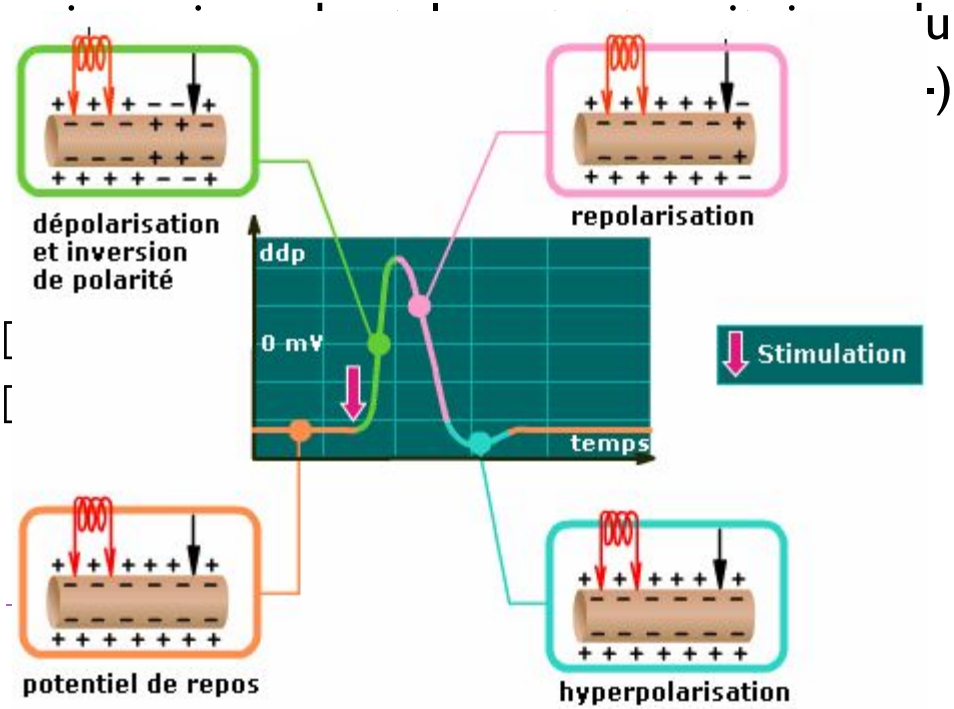
→Du la répartition ≠des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire

Potentiel de repos :

potentiel de membrane d'une cellule excitable lorsqu'elle est au repos

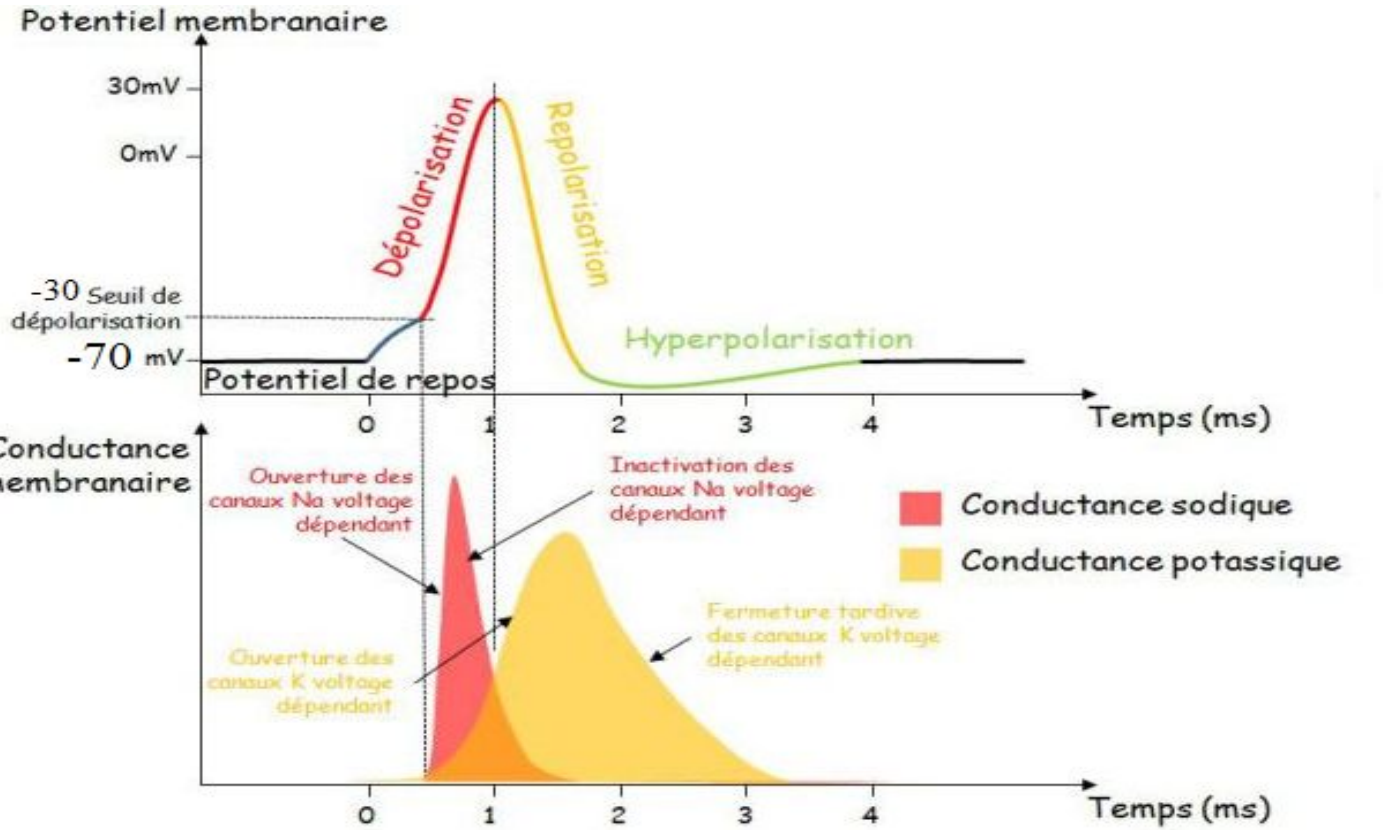


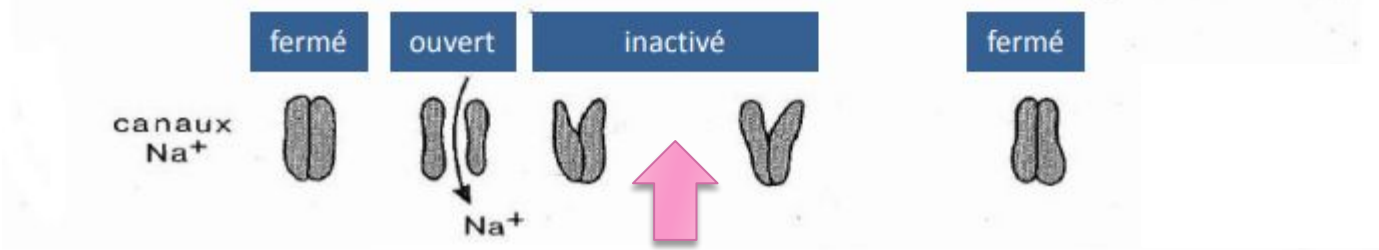
Potentiel d'action :



II- physiologie du potentiel d'action

2/ potentiel d'action neuronal





Période réfractaire absolue

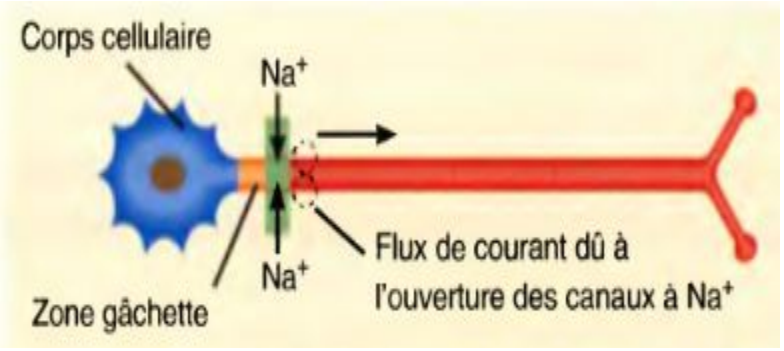
II- physiologie du potentiel d'action

2/ potentiel d'action neuronal

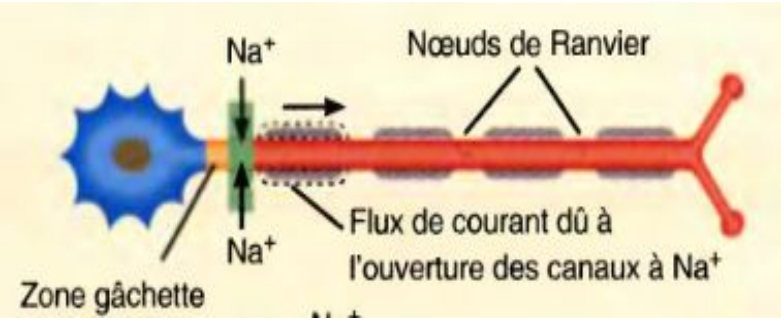
Propriétés:

- Principe du tout ou rien
- La propagation de l'influx nerveux (conduction)
  - L'influx nerveux se propage de lui-même le long de la membrane: **longue file de dominos rapprochés qui s'écroulent en poussant sur la première pièce sans retour en arrière**
  - **02 types de conduction:**

- **Conduction continue :**
  - Fibres non myélinisées (type C)



- **Conduction saltatoire:**
  - Fibres myélinisées (type A, B)
  - Transmission plus rapide



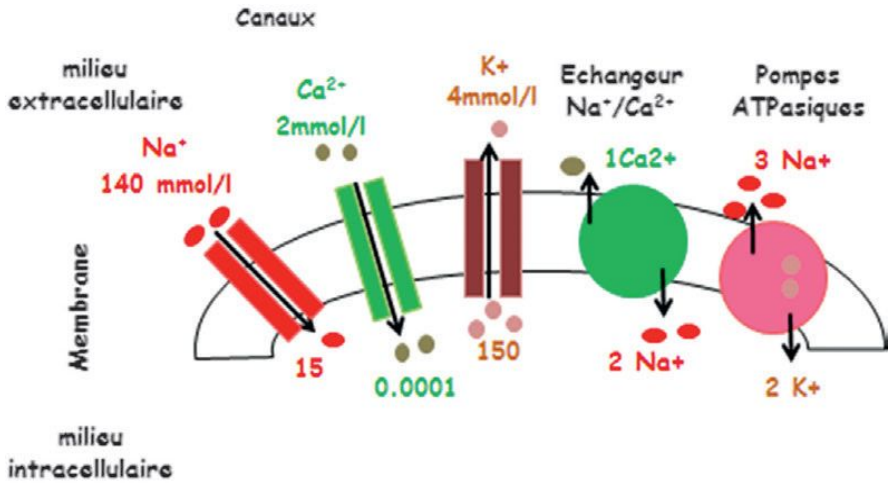
II- physiologie du potentiel d'action

3/ potentiel d'action cardiaque

L'activité mécanique cardiaque est liée à son activité électrique qui, elle-même, dépend des transferts ioniques au travers des membranes des cellules cardiaques

Ces mouvements ioniques s'effectuent par l'intermédiaire :

- des canaux liés à la perméabilité sélective passive ;
- des pompes Na+/K+-ATPases, pompes à Ca2 + ;
- des échangeurs.



Au repos, les fibres myocardiques sont polarisées (int - par rapport à l'ext).
La différence de potentiel entre les milieux intracellulaire et extracellulaire est de – 90 à – 50 mV suivant le type de cellule cardiaque.

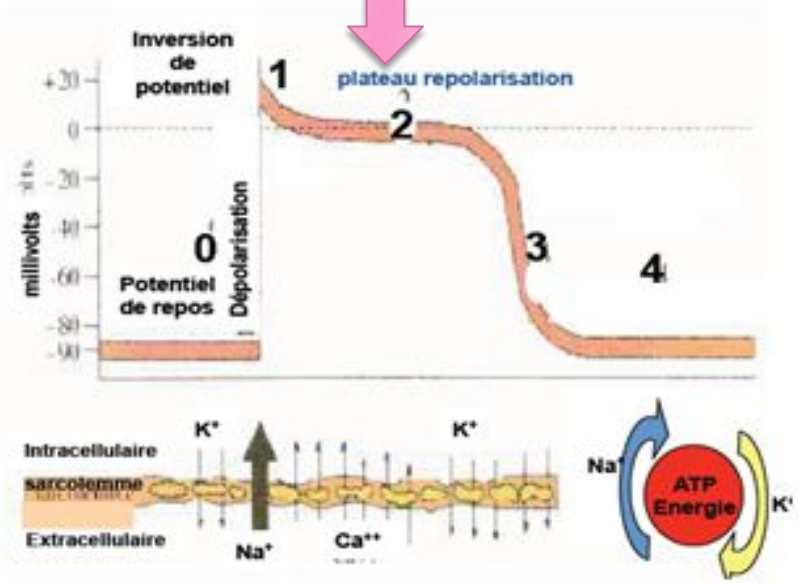
inversion de la polarité mb génère un potentiel d'action / rythme cardiaque qui assure l'activité cardiaque → mvts ioniques

II- physiologie du potentiel d'action

3/ potentiel d'action cardiaque / rythme cardiaque

Dep de la vitesse de dépolarisation et de repolarisation des cellules du foyer rythmique

Période réfractaire absolue



Phase O ou dépolarisation rapide

- ouverture des canaux Na+
- courant entrant sodique de très forte amplitude

Phase 1 ou repolarisation rapide initiale

canaux Na+ inactivés

- canaux Ca^{2}+ activés

Phase 2 ou phase en plateau:

- sortie du K+ qui est équilibrée par l'entrée d'un courant calcique

nécessaire à la contraction.

Phase 3 ou de repolarisation

- Fermeture canaux Ca
- Courant sortant potassique

Phase 4 , retour au potentiel de repos

- Echanges actifs Na+ - K+ (INa+ sort, K+ rentre).
- Phénomène actif catalysé par l'ATPase membranaire

✔Fibres musculaires auriculaires, ventriculaires

✔Faisceau de His-Purkinje

(cellules à dépolarisation rapide)

CONDUCTION DU PA

→EXCITATION →CONTRACTION

II- physiologie du potentiel d'action

3/ potentiel d'action cardiaque

PA cardiaque →contrôlé par SNA

Système sympathique:
Chronotrope +
Inotrope +
Dromoptrope +

Système parasympathique:
Chronotrope -
Inotrope -
Dromoptrope -

III- médicaments interférant avec les canaux Na voltage dépendant

Selon la localisation des canaux sodiques volt dep :

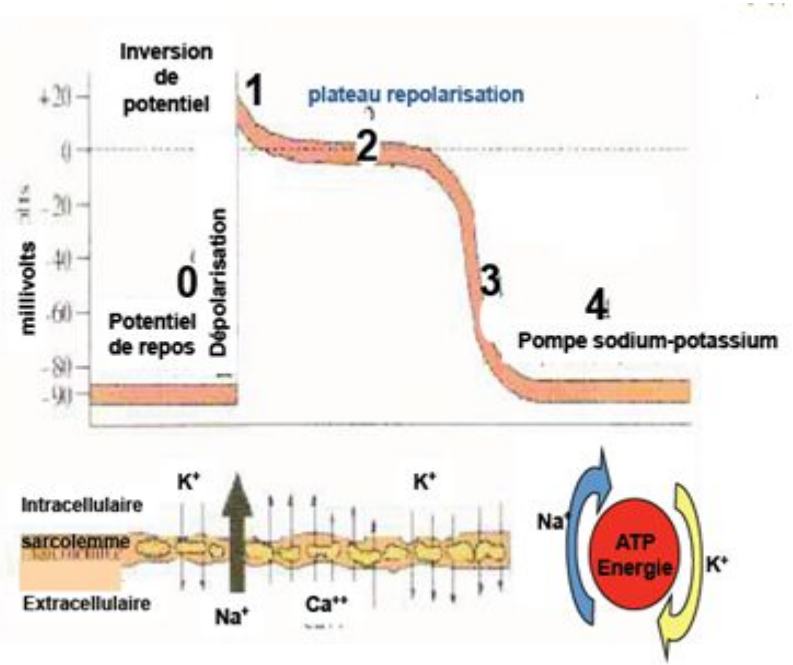
- *Cellule cardiaque : anti arythmique*
- *Neurone SNP anesthésiques locaux*
- *Neurone SNC : anti épileptiques*

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

a- Qu'est ce que les troubles du rythme cardiaque?:

Une arythmie indique une irrégularité du rythme cardiaque en rapport avec la modification de l'activité électrique consécutive à la modification des transferts ioniques Na+, Ca2 + et/ou K+ (au cours de la phase 0, 2, 3 et/ ou 4 du potentiel d'action cardiaque) au niveau des cellules cardiaques.



Il y aura une modification de la genèse ou de la propagation de l'excitation qui ont pour conséquences, une modification de l'enchaînement de l'excitation de l'oreillette et du ventricule ou de leur couplage.

Elles se traduisent par un cœur qui bat :trop vite : tachycardie ,trop lentement , façon irrégulière : arythmie.

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

B- classification des troubles du rythme cardiaque:

a. Selon le siège anatomique du trouble:

Arythmies à l'étage atrial (oreillettes).

Arythmies de la jonction atrio-ventriculaire.

Arythmies à l'étage ventriculaire.

b. Selon la nature du trouble:

- **Automatisme anormal:**
  - Augmentation ou réduction de la vitesse de dépolarisation des cellules « pace-maker » induite par les catécholamines ou l'acétylcholine (tachycardie, bradycardie).
  - Activité « Pace-maker » des cellules non automatiques (**extrasystoles**).
- **Blocs de conduction complet ou partiels (BAV, Flutter).**
- **Fibrillation généralisée.**

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

c- Pharmacologie des anti-arythmiques :

Définition

Les anti-arythmiques : ils modifient les propriétés électro physiologiques cardiaques en agissant sur les cinétiques membranaires des ions (propriétés stabilisantes membranaires)

- Soit directement : inhibiteurs des canaux ioniques
- Soit indirectement : par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

Classification

La classification de Vaughan-Williams selon leur capacité à réduire l'entrée cellulairedes ions Na+, Ca2 + et/ou la sortie cellulaire des ions K+ □ 4 classes:

- **Classe I : inhibiteurs du canal sodique.**
- **Classe II : bétabloquant (sauf Sotalol).**
- **Classe III : les bloqueurs des canaux potassiques.**
- **Classe IV : Inhibiteurs calciques.**
- **Les non classés** : digitaliques, adénosine

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

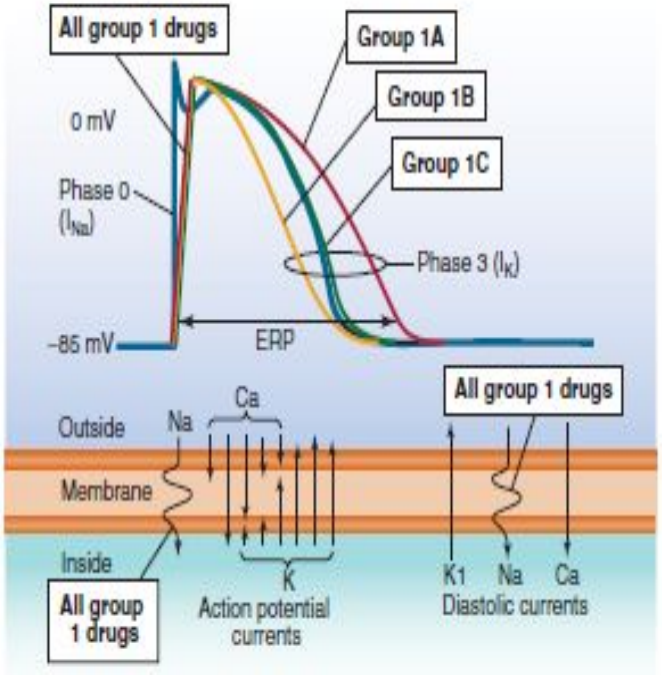
I/ Les anti arythmiques

C- Pharmacologie des anti-arythmiques :

Mécanisme d'action des AAR classe I

en fonction de leur cinétique de blocage du canal Na+ et de leurs actions sur la durée du potentiel d'action DPA , ils sont subdivisés en sous-classes :

Sous classe	Cinétique de fixation canal Na+ vol dep	modification de la DPA
IA : quinidine, disopyramide	intermédiaire	Prolongation
IB : lidocaïne	rapide	Raccourcissement
IC : flécaïnide, propafénone	lente	Pas d'effet



III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

c- Pharmacologie des anti-arythmiques :

Mécanisme d'action des AAR classe I

Les AAR de classe I: ↓ entrée Na+ dans les cellules dépolarisation rapide durant la phase 0 du potentiel d'action qui a pour conséquence:

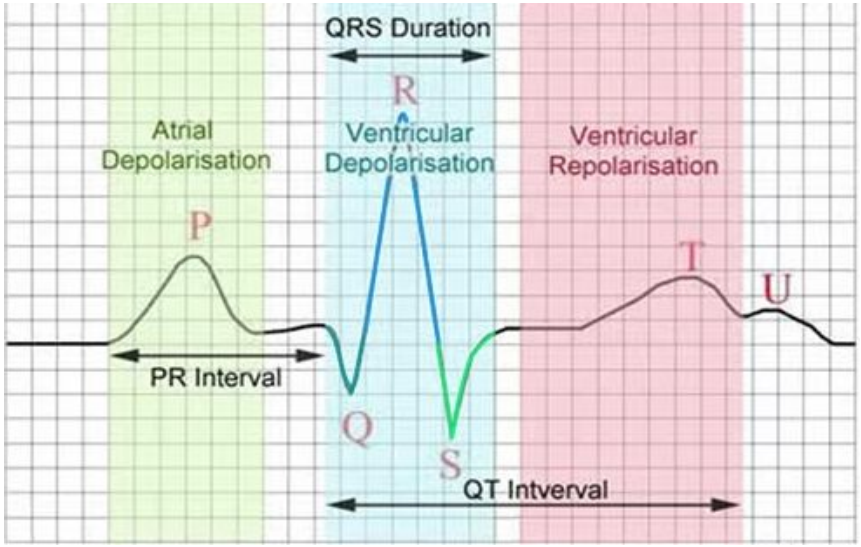
- *↓ vitesse de dépolarisation (et donc vitesse de conduction : **dromotrope -)** et ↓ amplitude du potentiel d'action*
- *↑ seuil d'excitabilité et de fibrillation*
- *Ils suppriment les centres anormaux (ectopiques) d'automaticité dans les cellules rapides qui dépendent plus du courant sodique.*
- *↑ période réfractaire absolue*

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

C- Pharmacologie des anti-arythmiques :

Effets secondaire AAR classe I



- effet pro arytmogène :Allongement de l'intervalle QT torsades de pointes (majoré par hypo K+)

- Effet inotrope - : ↓ du calcium intracellulaire: aggravation de l'insuffisance cardiaque

- Effet atropiniques: disopramide

- Toxicité neurologique : sensations vertigineuses, paresthésie, diplopie, somnolence, crise d'épilepsie et coma (lidocaïne), vision floue, céphalées, (flécaïnide).

- Effets digestifs : gastralgies, nausées, constipation ou diarrhée (renforçant le déficit potassique d'où le risque de torsades de pointe).

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

I/ Les anti arythmiques

C- Pharmacologie des anti-arythmiques :

Interactions médicamenteuses AAR classe I

interaction d'ordre PK : La quinidine (CYP3A4), flécaïnide (CYP2D6) : association aux (-) et (+) enzymatiques

interaction d'ordre PD:

- **médicaments susceptibles de potentialiser ou d'induire des torsades de pointe**
  – antihistaminiques H1 (ex. : mizolastine, etc.) ;
  – anti-infectieux (ex. : chloroquine, érythromycine, spiramycine, halofantrine, etc.) ;
  – neuroleptiques (ex. : sulpiride, chlorpromazine, etc.) ;

- **Médicaments hypokaliémiants (**diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B par voie IV, glucocorticoïdes par voie générale)

- **Médicaments bradycardisants** (digoxine, bêtabloquants, diltiazem, vérapamil)

- **Médicaments atropiniques : avec le disopyramide**

2/ Les anesthésiques locaux

A- définition

Médicaments utilisés pour provoquer une inhibition réversible de l'excitation et de la conduction dans les fibres et les terminaisons nerveuses périphériques, et de ce fait, provoquer une perte de la sensation dans une zone limitée du corps

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

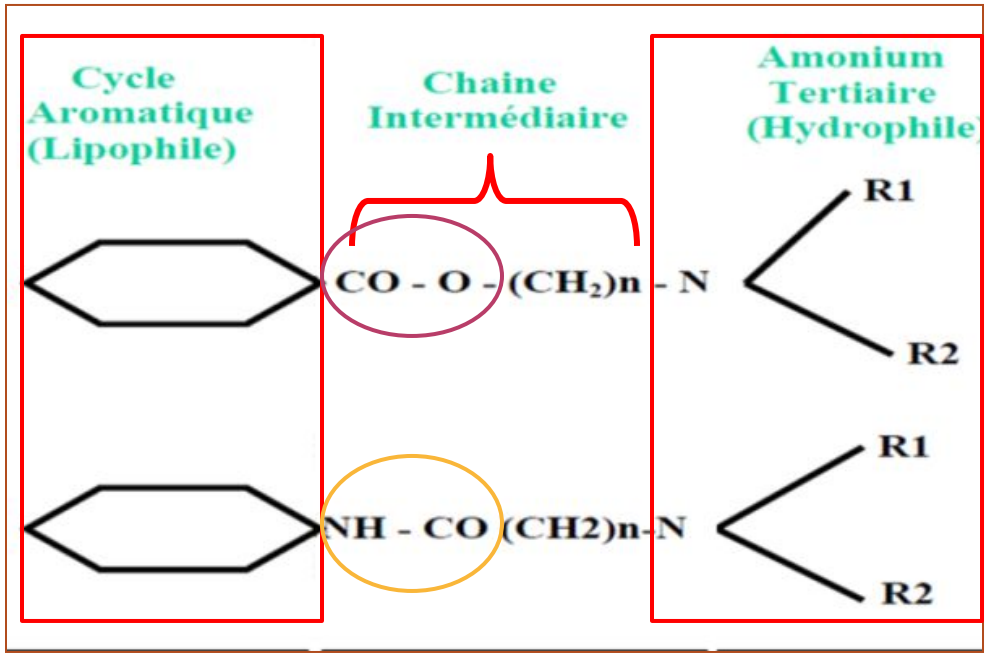
2/ Les anesthésiques locaux

B-structure /RSA

- Amino-benzènes
- 2 grandes familles d'AL selon la nature de la liaison

AMINOESTERS

AMINOAMIDES +++



Anesthésiques locaux

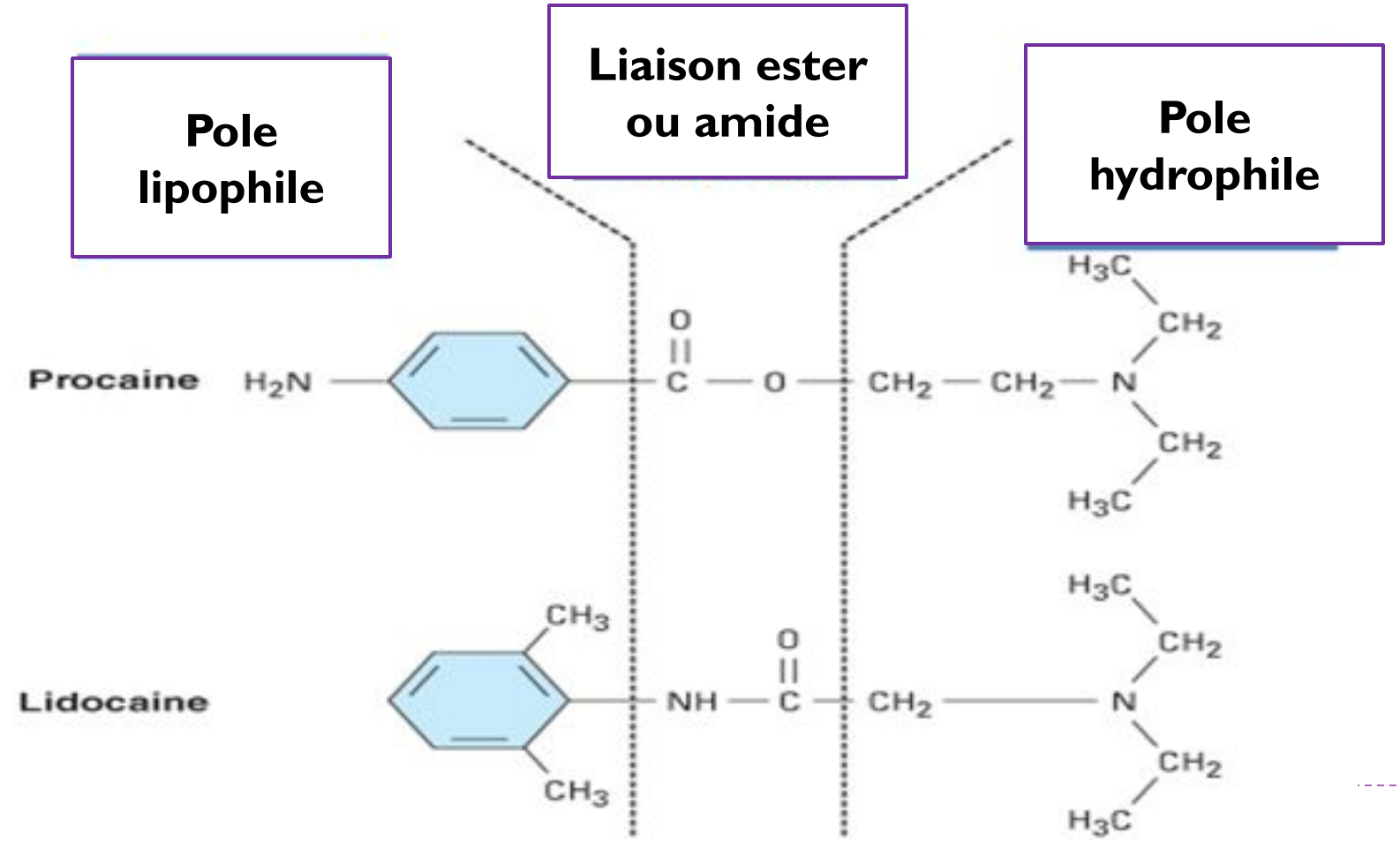
Cocaine,
Prcoaine,
Chlorprocaine
Bezocaine, Tetracaine
Lidocaine, Articaine
Prilocaine, Etidocaine
Bupivacaine,
Ropivacaine
Mepivacaine

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

B-structure /RSA

- Molécules amphiphiles



III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

B-structure /RSA

- **Liaison aux P** → conditionne la durée d'action, M fortement liées aux lipoprot des membranes nerveuses et aux PP → durée d'action prolongée
- **Nature de la liaison:**
  - Ester → métabolisme plasmatique rapide/ cholinestérases → PABA(allergisant) et durée d'action courte→ peu utilisés
  - Amide → métabolisme hépatique + lent

- **Le pole lipophile** → substitution cycle aromatique et longueur de la chaîne intermédiaire →diffusion à travers la gaine de myéline : →puissance : délais et la durée d'action , toxicité (tetracaine, bupivacaine)

radical butyle sur le noyau benzénique / allongement ou substitution chaine intermédiaire +++

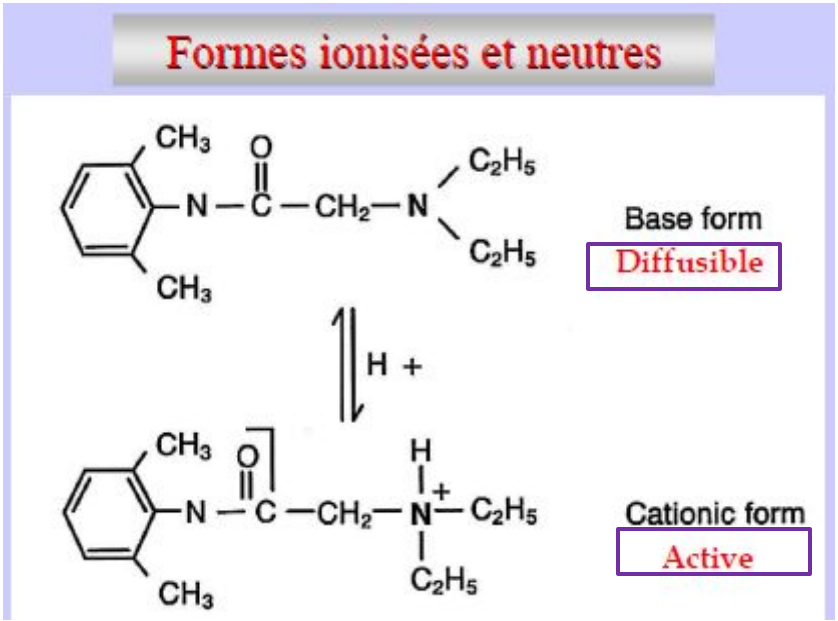
III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

B-structure /RSA

- **L'ionisation: (amine tertiaire) :** FNI conditionne délais d'action
  - Bases faibles (pka 7,7 à 8,1)
  - Forme ionisée domine à pH physiologique 7,4

Le pKa est de 7,7 pour la mépivacaïne (la valeur du pKa la plus proche du pH sanguin). Ainsi, la mépivacaïne possède la proportion de forme non ionisée la plus importante au pH sanguin (40%), expliquant le caractère diffusible de ce médicament (pénétration tissulaire).



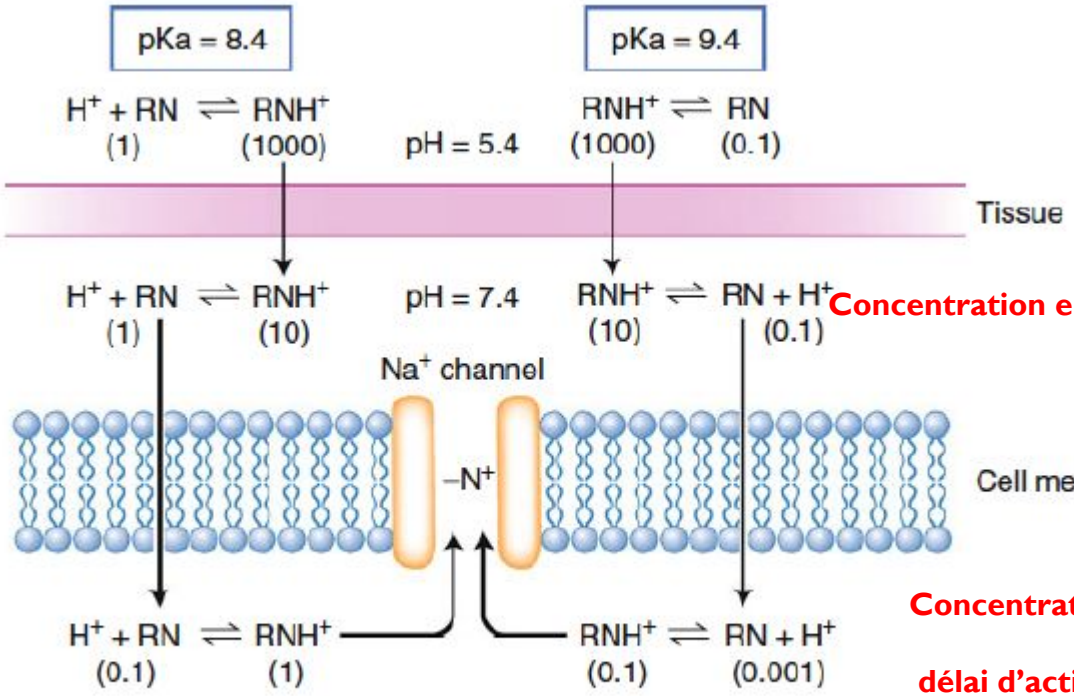
Equation d'Henderson-Hasselbach
pKa-PH = log (FI/ FNI)

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

B-structure /RSA

- **L'ionisation: (amine tertiaire) :** FNI conditionne délais d'action
  - Bases faibles (pka 7,7 à 8,1)
  - Forme ionisée domine à pH physiologique



Concentration en FNI diffusible plus faible

Concentration en FI active plus faible

délai d'action retardé

Fig. 5.5 Effect of ionization on activity. Regional anesthesia. The requisites in anaesthesiology. 1st ed. Rathmell Japmes P, Elsevier Mosby 2004, Philadelphia; ISBN 0-323-02042-9. p.18

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

Agent	Délai d'action	Durée d'action
Amides		
Lidocaïne	Court	1 h 30–2 h
Prilocaïne	Court	1 h 30–2 h
Mépivacaïne	Court	2 h–3 h
Ropivacaïne	Intermédiaire	2 h 30–3 h
Bupivacaïne	Intermédiaire	3 h–3 h 30
Lévobupivacaïne	Intermédiaire	3 h–3 h 30
Étidocaïne	Court	3 h–4 h
Esters		
Procaïne	Long	1 h–1 h 30
Chloroprocaïne	Court	0,5 h–1 h
Tétracaïne	Long	3 h–4 h

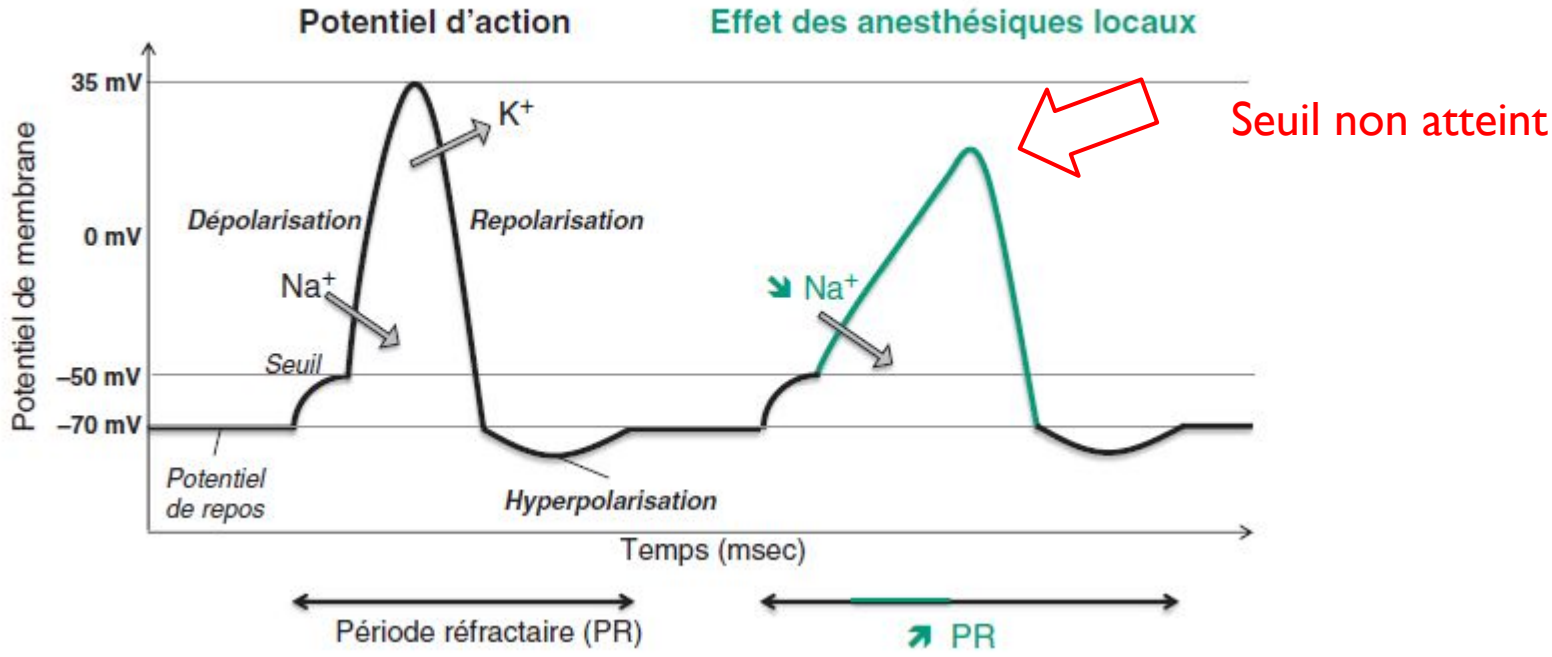
Les molécules disponibles diffèrent par leur :
- puissance conditionné par la libosolubilité
- délai d'action conditionné par le Pka
- durée d'action conditionné par la liaison PP
- toxicité

	pKa	liposolubilité (coefficient de partage)	taux de fixation aux protéines (%)
AMINO-AMIDES			
Mévipacaïne	7,6	130	77
Étidocaïne	7,7	7317	94
LIDOCAÏNE	7,9	366	64
Prilocaïne	7,9	129	55
Bupivacaïne	8,1	3420	95
Lévobupivacaïne	8,1	3420	> 97
Ropivacaïne	8,2	775	94
AMINO-ESTERS			
Tétracaïne	8,5	5822	94
2 Chloroprocaïne	8,7	810	
Procaïne	8,9	100	6

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

C-mécanisme d'action



•(-) réversible de la transmission de l'influx nerveux en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants des fibres nerveuses sans altération du nerf.

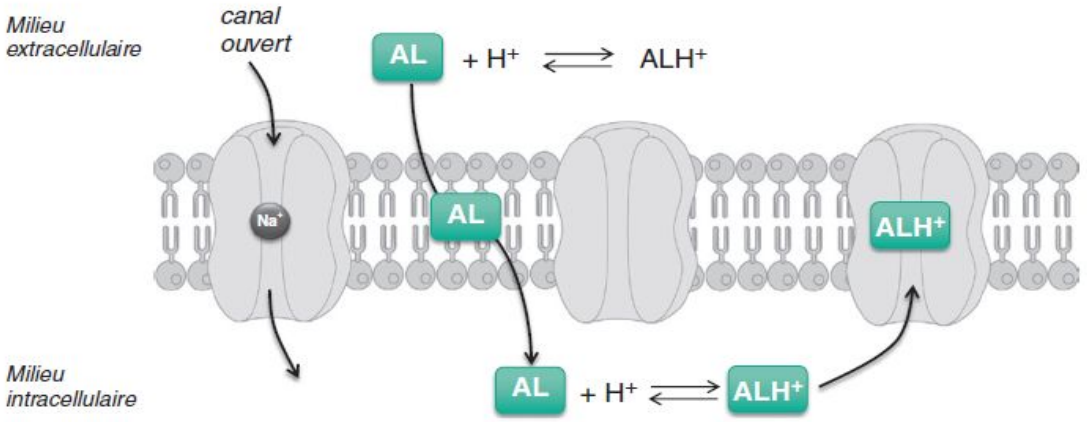
•Inhibition de la dépolarisation et de l'amplitude du PA → inhibition de la conduction nerveuse

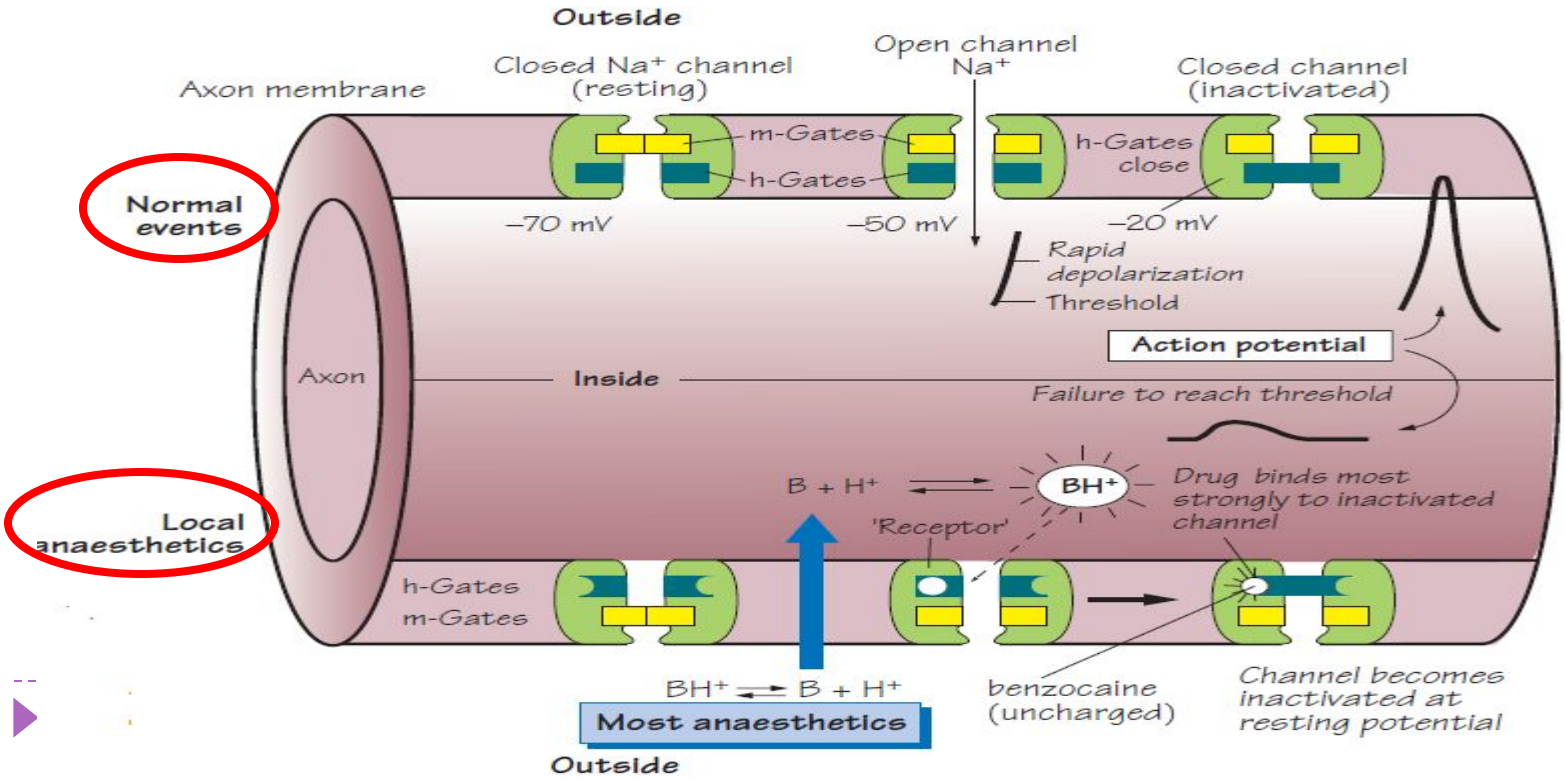
•↑PR absolue

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

C-mécanisme d'action





III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

2/ Les anesthésiques locaux

D- effets pharmacologiques

- Blocage réversible des sensations → (-) la conduction de l'influx nerveux aux alentours du site d'application /injection.
- Disparition de la sensation douloureuse, thermique , tactile puis motrice

Autres effets :

- À f dose :
  - Vasoconstriction
  - Anti convulsivant
- À F dose :
  - Action proconvulsivante
  - Depression respiratoire
- À dose thérapeutique:
  - Anti arythmique
  - Inhibition des fibres du SNA : vasodilation→ association adrénaline

E- effets IIaires / IM:

!! Risque de troubles du rythme et de convulsion : nécessité de maitriser la technique d'injection →passage systémique important

Association mdts : anti arythmiques ou bradycardisants!!!

Association adrénaline !!!!!

2/ Les anesthésiques locaux

F- Contre-indications des formes contenant de l'adrénaline

- Insuffisance coronarienne.
- Troubles du rythme ventriculaire.
- Injection intraveineuse.
- Hypertension artérielle sévère.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Hyperthyroïdie.
- Injection au niveau des extrémités

2/ Les anesthésiques locaux

G- indications :

• Anesthésies locales ou locorégionales (explorations endoscopiques, petites interventions chirurgicales, extractions dentaires, injections ou prélèvements chez l'enfant).

• Traitement des douleurs localisées modérées (prurit, mal de gorge, aphte, crise hémorroïdaire, otite externe, douleur post-traumatique…): forme ph à usage topique , ***attention si F orales → anesthésie locale au niveau de la cavité buccale ou de la gorge. Il convient donc de faire recracher le gel et ne pas l'avaler.***

• Troubles du rythme ventriculaire pour la lidocaïne (antiarythmique de classe Ib).

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

3/ Les antiépileptiques

A- Définition de l'épilepsie

Affection caractérisée par la répétition chronique de décharges des cellules nerveuses du cortex cérébral dues a une hyperexcitabilité neuonale

B-Définition des antiépileptiques

Médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie.

- ✔↑↑ l'action du GABA →↑neurotransmetteur inhibiteur
- ✔Blocage des les canaux cationiques →↓ conduction du potentiel d'action
- ✔Blocage de la transmission glutamatergique →↓ neurotransmetteur excitateur

III- médicaments interférant avec les canaux Na volt dep

3/ Les antiépileptiques

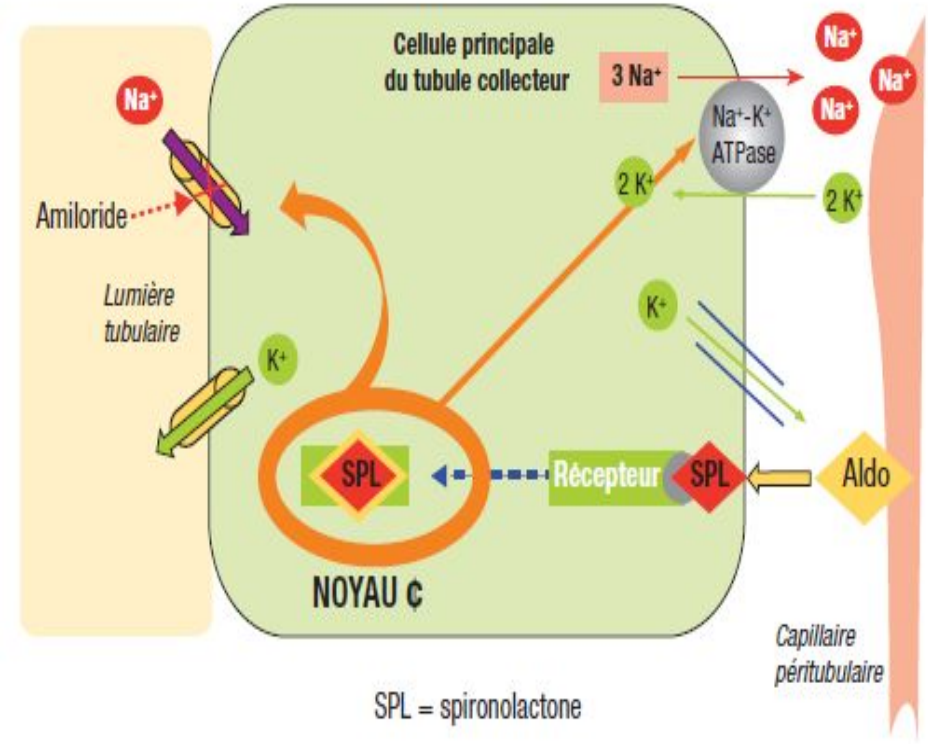
C-Antiépileptiques inhibiteurs des canaux Na+ :

- ***Carbamazépine:***
  - Antiépileptique
  - Inducteur enzymatique.
- ***Phénytoïne:***
  - Antiépileptique et anti-arythmique (effet stabilisant de membrane).
  - Inducteur enzymatique.
- ***Acide valproïque :***
  - Inhibiteur enzymatique.
  - Fortement tératogène
- ***Lamotrigine :***
  - Réservé aux crises réfractaires aux antiépileptiques classiques.

VI- AUTRES CANAUX NA+:

Le canal sodique épithélial ENaC

Il est localisé au sein de la membrane du pole apical des cellules épithéliales du tube contourné distal et du tube collecteurs rénaux où il participe à la réabsorption du Na+ ., son ouverture est stimulée par l'aldostérone



L'amiloride est un médicament qui inhibe ce canal responsable :
(-) réabsorption urinaire de Na+ : hyponatrémie
un effet diurétique
↓ sécrétion urinaire du K+ : hyper kaliémie (↑K+)

VI- AUTRES CANAUX NA+:

Le canal sodique épithélial ENaC

<u>Indication:</u>
HTA
Œdème accompagné d'hyperaldosteronisme
Certaines hypokaliémies

<u>EII:</u>
Risque d'hypotension
Hyperkaliémie

<u>CI :</u>

IRC

<u>IM :</u>
Mdts hyperkaliémiants
Mdts nephrotoxiques